

糖尿病および腎病変における血清ガストリン値の 上昇機序に関する臨床的・実験的研究

和 賀 豊 大原弘通

札幌医科大学内科学第一講座 (主任 和田武雄教授)

Clinical and Experimental Studies on the Increasing Mechanism of Serum Gastrin Levels in Subjects with Diabetes Mellitus and Renal Disorders

Yutaka WAGA and Hiromichi ÔHARA

Department of Internal Medicine (Section 1), Sapporo Medical College
(Chief: Prof. T. Wada)

Summary

Elevations of serum gastrin levels were noted in hypoacidic diseases such as atrophic gastritis and pernicious anemia, and also noted in Hashimoto's thyroiditis, diabetes mellitus, and chronic renal diseases. The elevation of gastrin levels in hypoacidic diseases are explained by the lowering of negative feedback effect of gastric acidity upon gastrin secretion.

The present investigation was undertaken to study the mechanism of elevation of gastrin levels in diabetes mellitus and chronic renal disease by clinical and animal experiments.

The results obtained are as follows.

1. The elevation of serum gastrin level in diabetes mellitus was caused by the following two factors; one was a hypoacidic or anacid factor accompanied with diabetic gastropathy, and the other was a renal dysfunction factor accompanied with diabetic nephropathy.

2. In renal diseases such as chronic nephritis, nephrotic syndrome, and lupus nephritis, a negative correlation between serum gastrin level and the grade of renal dysfunction was observed.

3. Among various organs or tissues in rats, a degradation potency to ^{131}I -labeled synthetic human gastrin (^{131}I -SHG) was the predominant in the kidney, in addition, the distribution of ^{125}I -SHG injected was the largest in the kidney. Thus, it was postulated that the kidney was the most important organ as a site of gastrin metabolism.

4. Comparison of a grade of gastrin metabolism between normal rat kidney and Masugi-nephritis induced rat kidney was investigated.

A degradation potency of gastrin, *in vitro*, was clearly reduced in the renal tissue obtained from rats with Masugi-nephritis than that in control rats.

A clearance of ^{125}I -SHG injected, *in vivo*, was significantly elongated in the rats with Masugi-nephritis than in the control rats.

From these observations thus obtained, it was clarified that the elevation of serum gastrin level seen in the renal failure was caused by the elongation of gastrin clearance owing to the reduced potency of gastrin degradation.

緒 言

Yalow and Berson¹⁾, McGuigan²⁾ らによって開発された gastrin の radioimmunoassay (RIA) は、これまで測定し得なかった内因性 gastrin の動態や諸病態時の血中 gastrin 値の測定を可能とし、胃液分泌機序および消化管

疾患の病態生理の解折に大きい手がかりを与えた。臨床的には、Zollinger-Ellison 症候群³⁾ や悪性貧血⁴⁾ で著しい高 gastrin 血症を示すことが明らかにされて診断的価値を認められているが、これら以外の疾患でも、腎疾患、糖尿病などにおいて高 gastrin 血症を示す場合^{5,6)} がある。しかしその上昇機序に関連して、gastrin が体内でどのよう

に代謝されるかについては不明な点が多い。Gillespie and Grossman⁷⁾ (1962), および McGuigan ら⁸⁾ (1970) は、肝は gastrin 代謝の主要な場ではないことを報告し、Jaffe and Newton ら⁹⁾ (1971) は腎の役割を推測した。教室の成績⁶⁾ でも、高 gastrin 血症を呈する糖尿病や腎疾患で腎機能低下の強いものほど高値を示すことが見出されている。しかしその機序については解明されていない。本論文はこの点を解明するために糖尿病や腎疾患を中心として高 gastrin 血症の病態解析を行い、またラットを用いて gastrin 代謝に関する動物実験を実施した。

I. 臨床実験

A. 実験方法

1. 対象

病的対象群としては22歳から72歳にわたる糖尿病63例と腎疾患14例を主としたが、なお肝疾患8例(肝硬変症5, 肝臓2, 慢性肝炎1), 悪性貧血7例および橋本病10例についても検討した。正常対照群としては20歳から50歳未満の27例(男性14, 女性13)と、50歳以上の27例(男性12, 女性15)である。

2. 血清 gastrin の測定

McGuigan^{2, 10)} らの二抗体法を踏襲する矢花ら⁶⁾ のRIA法を用いたが、要点を抄述すると以下のごとくである。

(1) 標識抗原: Hunter-Greenwood 法¹¹⁾ に準じて合成ヒトガストリン (SHG: ICI 製) 1 μ g を ¹²⁵I (Hoechst 社), または ¹³¹I (第1アイソトープ社) で標識し, Sephadex G-10 (1 \times 28 cm) で純化した。比放射能は約300 μ Ci/ μ g である。

(2) 抗血清: 第1抗体には抗ブタガストリン血清 (Wilson Lab. 1: 20,000 titer, Lot No. 155 143) を1,000倍に稀釈して用い, 第2抗体としては抗モルモット γ -globulin-ヤギ血清 (Dainabot Lab.) および自家製抗モルモット γ -globulin-家兎血清を用いた。

(3) 反応条件: ¹²⁵I-SHG (6,000 cpm/0.1 ml) 0.1 ml に被検血清 0.1 ml および第1抗体 0.1 ml を加え, 4°C で24時間反応させた後モルモット γ -globulin 10 μ g/0.1 ml と第2抗体 (1:30) 0.2 ml を加えて, さらに4°C で24時間反応させた。総放射能 (T) を測定した後, 4°C で3,000 r.p.m., 20分間遠沈して得られた沈殿に, あらかじめ氷冷した2%牛albumin加リン酸緩衝液(以下BSA-PBS, pH=7.4) 0.5 ml を加えて洗滌し, 再び遠沈して得られた沈降物の放射能 (B) を測定して B/T を算出した。

(4) 標準曲線: 各種濃度の標準 SHG と, 一定量の上述 ¹²⁵I-SHG を反応系に加えて B/T を求め, 標準曲線の作製を図ると 50 pg/ml から 5,000 pg/ml の間で半対数グ

ラフ上直線を示す。つまり測定限界 50~5,000 pg/ml の標準曲線を得た。

(5) 被検血清: 早朝空腹時に採血して血清を分離し, 測定までの間 -20°C に凍結保存した。

3. 胃液検査

日本消化器病学会胃液測定法検討委員会の基準¹²⁾ に従い, AOC-tetragastrin (日本化薬) 4 μ g/kg 筋注法によって胃分泌を測定し, 基礎胃酸分泌量 (BAO: mEq/30 min) ならびに刺激後最大酸分泌量 (MAO: mEq/hr) を以て表わした。同胃液測定法検討委員会の成績¹²⁾ では MAO の正常値は 12.3 ± 6.7 mEq/hr であるので MAO の値が 6~19 mEq/hr を正酸, それ以下を低酸または無酸, それ以上を過酸とした。

4. 腎機能検査

PSP 排泄試験, 血清尿素窒素 BUN, および creatinine clearance を施した。creatinine clearance の正常値 70~130 ml/min 以下を示す場合, PSP 排泄試験上 (15 分値) 20% 未満の場合, および BUN 20 mg/100 ml 以上を示す場合を異常とし, これらの検査成績から総合して腎機能障害の有無を判定した。

B. 実験成績

1. 正常対照群および諸種疾患群の血清 gastrin 値について

Fig. 1 は健康対照および悪性貧血, 糖尿病, 慢性腎疾患, 慢性肝疾患, 橋本病など各種疾患の早朝空腹時血清 gastrin 値の比較を行ったものである。なお図中の胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 萎縮性胃炎, 胃癌など胃腸疾患の成績は教室で行った矢花ら⁶⁾ の成績を引用したものである。対照, 胃潰瘍および糖尿病では測定下界 50 pg/ml 以下を示す例が多く, 正確な平均値を求めることはできないが, 試みに 50 pg/ml 以下のものを 50 pg/ml として計算すると次のごとくである。

(1) 正常対照群 54 例の平均は 76.6 ± 56.7 pg/ml, このうち 50 歳未満群の平均は 67.8 ± 57.2 pg/ml, 50 歳以上群の平均は 85.4 ± 53.7 pg/ml で, 50 歳以上の群がわずかに高い。同時にこれらの対照群はその 95% 以上が 200 pg/ml 以下を示すので 200 pg/ml 以上を異常値とした。

(2) 以上の対照群との比較を目的にして疾患群についてみると, 悪性貧血 7 例のうち 1 例は測定上界 5,000 pg/ml 以上を示したが, これを仮りに 5,000 pg/ml として計算すると平均値は $2,084.3 \pm 1,752.0$ pg/ml で異常高値を示した。糖尿病 63 例の平均は 316.0 ± 843.6 pg/ml で, これを 50 歳未満 24 例の平均でみると 219.8 ± 321.3 pg/ml を示し, 対照 50 歳未満群および 50 歳以上群のいずれに比較しても有意の上昇を示した ($p < 0.02$)。50 歳以上 39 例の平均は

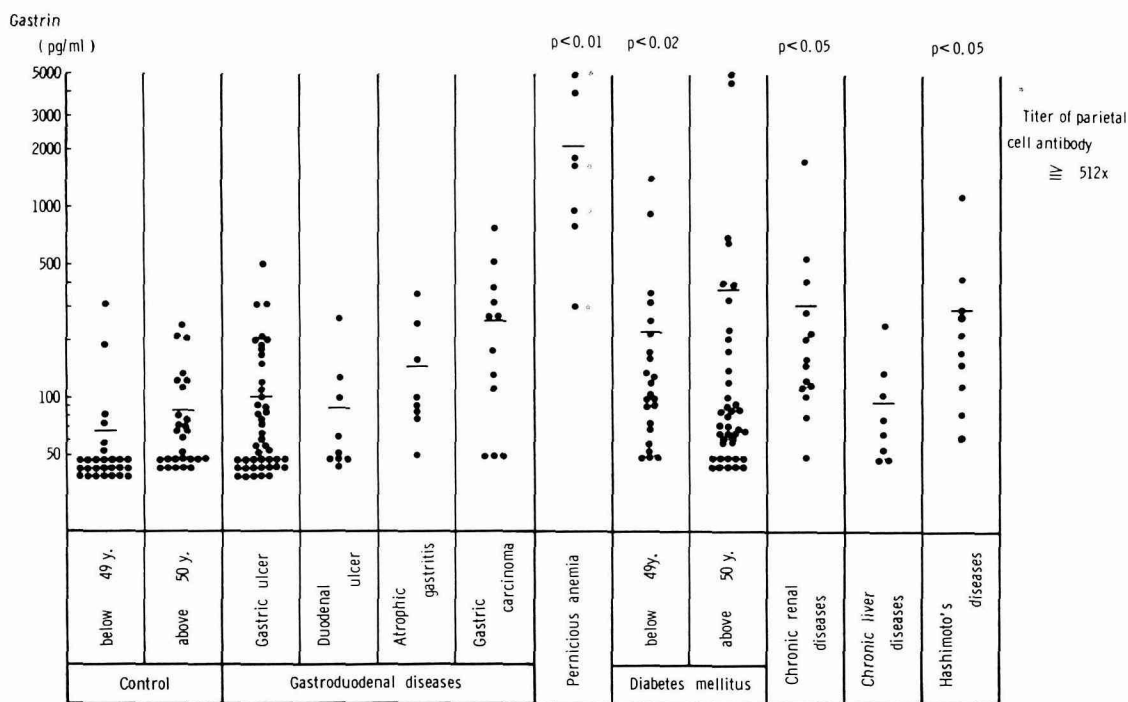


Fig. 1 Serum gastrin levels in healthy control and various diseases.

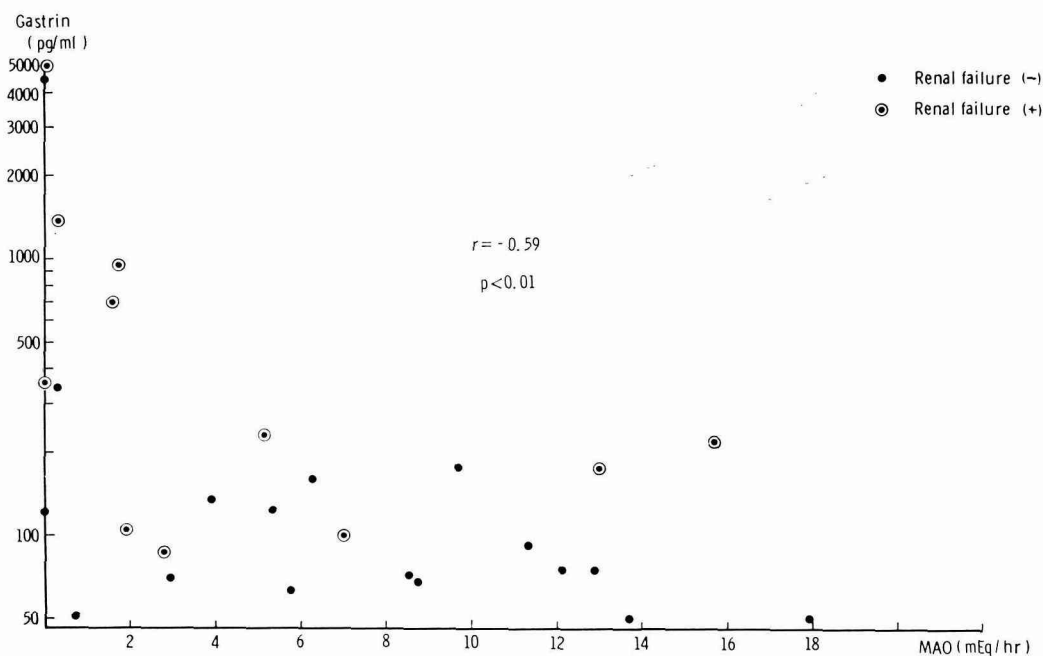


Fig. 2 Correlation between serum gastrin levels and maximal acid outputs (MAO) in diabetic patients.

375.1±1043.7 pg/ml で、分散が大きい対照群との間の有意差は認められなかった。腎疾患群 14 例の平均は 306.6±436.1 pg/ml で、50 歳未満対照群との間には有意の上昇がみられた ($p<0.05$)。肝硬変症 5 例を含む肝疾患群の平均は 97.5±65.1 pg/ml で、正常対照群との間には差を認めなかった。橋本病 10 例の平均は 298.2±319.7 pg/ml で、50 歳未満対照群との比較では有意差が認められた ($p<0.05$)。なお病的対象群は症例数の少ないものについては特に年齢を考慮した比較は行わなかった。

2. 糖尿病および腎疾患群における血清 gastrin 値と胃酸分泌ならびに腎機能障害との関係

(1) 糖尿病群について：22 歳から 72 歳までの男子 15

名、女子 13 名、計 28 例を選んで血清 gastrin の測定と、平行して胃酸分泌能および腎機能検査を行った。Table 1 はその主要な臨床検査成績をまとめたものである。Fig. 2 は縦軸に血清 gastrin 値を、横軸に MAO 値をとって両者の相関を求め、さらに腎機能障害を認めたものを◎印、認めないものを●印で示した。

gastrin 値と MAO との関係をみると、低酸ないし無酸例では血清 gastrin 値の上昇傾向がみられ、両者の間には相関係数 -0.59 と有意の負の相関 ($p<0.01$) を認めた。腎機能障害との関係をみると、低酸群で腎障害を伴ったものが多く、かつこれらの中には gastrin 値の高いものが多くみられる。一方正酸群で腎障害を伴う症例で gastrin 値の

Table 1 Serum gastrin levels and laboratory data in diabetic patients

Cases	Age & Sex	Serum Gastrin (pg/ml)	FBS (mg/100ml)	Urinalysis		BUN (mg/100ml)	Creatinine Clearance (ml/min)	PSP Excretion 15 min (%)	Renal Failure	Gastric Acid Output	
				Sugar (g/day)	Protein					BAO (mEq/30min)	MAO (mEq/hr)
G. N.	26 M	132	210	80	(-)	9	154	25	-	0	3.84
K. F.	49 M	70	160	10	(-)	-	132	20	-	0	2.94
J. S.	41 M	360	150	20	(#)	26	67	0	+	0	0
S. I.	54 F	122	200	30	(-)	18	-	25	-	0	5.36
S. Y.	26 F	50	132	10	(-)	10	-	30	-	0	0.69
T. O.	72 F	87	158	6	(+)	20	-	10	+	0.26	2.81
T. W.	50 M	50	198	40	(-)	19	-	20	-	1.91	13.72
S. K.	22 M	92	245	93	(-)	-	-	25	-	3.84	11.29
M. I.	59 F	68	120	26	(-)	14	-	25	-	0.47	8.66
M. H.	60 M	160	214	12	(-)	-	-	43	-	0.48	5.96
A. N.	66 M	100	150	4	(+)	-	-	5	+	0.04	7.00
K. C.	71 F	50	209	20	(-)	-	-	30	-	0.69	17.89
R. K.	46 M	1,350	130	3	(+)	30	52	20	+	0.02	0.29
S. K.	41 M	940	70	0	(#)	-	-	8	+	0	1.77
K. S.	54 M	700	160	2	(+)	21	58	17	+	0	1.62
M. T.	48 M	103	162	16	(+)	-	-	10	+	0	1.97
R. K.	44 M	120	250	10	(-)	13	-	39	-	0	0
T. S.	57 M	63	210	80	(-)	9	103	20	-	0	5.76
H. K.	55 F	71	228	25	(-)	19	-	25	-	0.52	8.46
K. H.	70 F	75	110	0	(-)	-	-	29	-	0.28	12.07
K. F.	41 F	175	85	38	(-)	12	110	37	-	2.86	9.77
K. K.	62 M	175	132	6	(+)	17	28	23	+	0.39	12.95
K. H.	39 M	75	320	70	(±)	10	99	25	-	1.35	12.90
S. K.	70 F	230	200	36	(+)	12	25	10	+	0.29	5.18
S. N.	38 F	340	160	10	(-)	17	86	45	-	0	0.07
S. A.	56 F	220	140	7	(+)	-	39	25	+	0.45	15.64
M. S.	75 F	4,500	298	80	(-)	-	-	29	-	0	0
S. K.	68 F	5,000	190	40	(#)	-	-	-	+	0	0

高い場合が注目されるが、腎障害を伴わない例でも低酸性で高 gastrin 血症を示す例もみられた。

Fig. 3 はこれらの成績を、正酸、低酸ないし無酸、および腎障害の有無に分けて示したものである。まず糖尿病対象の gastrin 値を正酸群 (11 例)、低酸群 (17 例) および腎障害群 (11 例) の 3 群別に比較すると、正酸群では平均 105.5 ± 60.2 pg/ml であるが、低酸群および腎障害群ではそれぞれ 842.8 ± 570.7 pg/ml および 842.3 ± 771.2 pg/ml と明らかに高値を示した。

次に正酸群 11 例のうち腎障害のない群とある群に分けて観察すると、前者の平均は 67.3 ± 15.9 pg/ml で全く正常域を示すが、後者の平均は 165.5 ± 49.5 pg/ml で前者よりも高い値を示した。また低酸群 17 例を腎障害有無別に観察すると、前者は平均 617.4 ± 475.1 pg/ml、後者は $1,085.0 \pm 889.3$ pg/ml でいずれも正常域をはるかに越える高値を示したが、とくに低酸と腎障害の合併群では血清 gastrin の上昇が著明にみられた。

(2) 慢性腎疾患群について：対象は 18 歳から 74 歳までの男子 11 名、女子 3 名である。血清 gastrin 値と平行して腎機能を検査した 14 例中 8 例については胃酸分泌能を検査した。Table 2 はその検査成績を示したものである。なお腎疾患群には 50 歳以上の例は少いから、加齢による影響は少いものと考えられる。

gastrin 値と MAO との関係を見ると、過酸例 3 例の

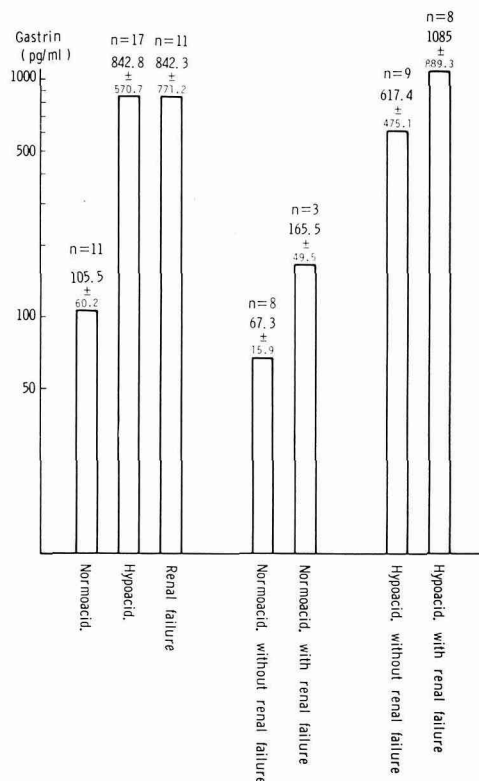


Fig. 3 Serum gastrin levels as viewed from renal function and gastric acidity.

Table 2 Serum gastrin levels and laboratory data in chronic renal diseases

Cases	Age & Sex	Clinical Diagnosis	Serum Gastrin (pg/ml)	BUN (mg/100 ml)	PSP Excretion 15 min (%)	Creatinine Clearance (ml/min)	Gastric Acid Output	
							BAO (mEq/30min)	MAO (mEq/hr)
K. S.	25 M	Chronic Nephritis	116	14	40	—	6.87	19.29
M. N.	23 M	"	103	18	25	—	5.78	21.54
H. K.	18 M	"	220	14	27	64	4.80	23.45
M. E.	24 M	"	148	15	37	90	—	—
H. T.	25 M	"	118	16	32	93	—	—
K. Y.	45 M	"	530	62	4	12	—	—
T. I.	42 F	Lupus Nephritis	1,750	85	9	—	0.00	0.90
Y. K.	24 F	Uremia ¹⁾ (chr. nephritis)	80	65	—	12.5*	—	—
K. K.	24 M	Uremia ²⁾ (chr. nephritis)	160	70	—	6.0*	—	—
T. T.	61 M	Nephrotic Syndrome	280	24	35	—	0.00	0.06
K. F.	21 M	"	128	15	35	—	0.53	5.64
Y. K.	24 M	"	200	18	60	151	2.13	8.26
R. K.	18 F	"	50	28	34	—	—	—
S. K.	74 M	"	410	37	13	37	0.25	4.53

1): After treated with peritoneal dialysis

2): After treated with haemodialysis

*: Serum creatinine value (mg/100 ml)

gastrin 値平均は 146.3 ± 64.1 pg/ml, 低酸 4 例の平均は 642.0 ± 747.6 pg/ml, 正酸 1 例は 200 pg/ml で, 低酸例が高値を示した. しかし BAO および MAO いずれについても血清 gastrin 値との間には有意の相関性は認められなかった.

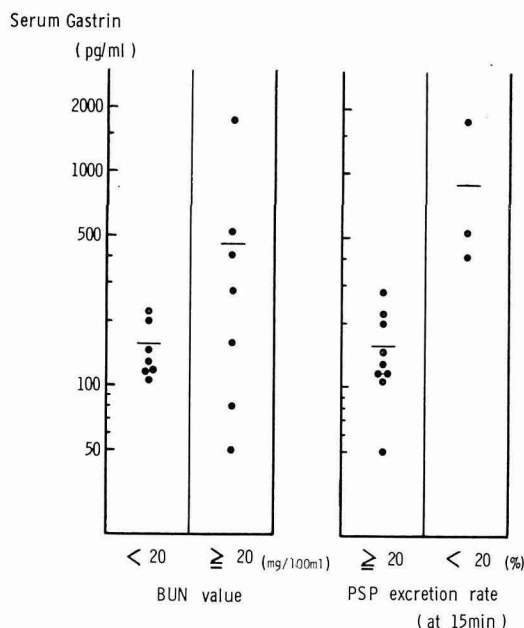


Fig. 4 Relationships of serum gastrin levels in relation to BUN values and PSP excretion rates in chronic renal diseases.

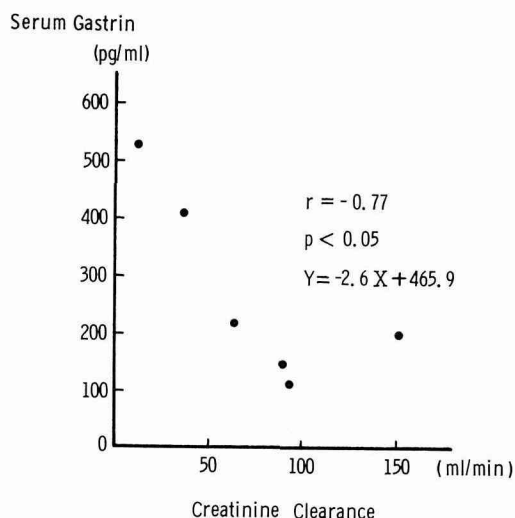


Fig. 5 Correlation between serum gastrin levels and creatinine clearances.

腎機能の程度と血清 gastrin 値との関係については Fig. 4 に示したが, BUN が 20 mg/100 ml 未満の群と以上の群に分けると, 前者 7 例の gastrin 値は 147.6 ± 45.2 pg/ml, 後者 7 例は 465.7 ± 592.5 pg/ml で BUN 上昇例の方が gastrin は高値を示した. 一方 PSP 排泄試験でみると, 15 分値 20% 以上の群と 20% 未満の群に分けると, 前者 9 例の gastrin は 151.4 ± 70.0 pg/ml, 後者 3 例では 896.7 ± 741.4 pg/ml で, PSP 異常群の方が gastrin は高値を示した. creatinine clearance 試験を施行し得た 6 例は Fig. 5 の成績にみるごとく両者の間には -0.77 の負の相関 ($p < 0.05$) を認めた. すなわち creatinine clearance の上で, 腎機能低下が高度のものほど血清 gastrin 値は上昇を示した.

II. 動物実験

A. 実験方法

1. 正常ラット組織による ^{131}I -SHG の分解実験

(1) 組織: 体重 150 g の Wistar 系ラットをと殺してすばやく開胸し, 左心室を露出してヘパリン加生理的食塩水を持続的に注入すると同時に, 下大静脈を切開して灌流液を排出させて組織臓器の血液を極力排除し, 腎皮質, 同髄質, 肝, 脾, 膵胃および筋(横隔膜)を摘出し, それぞれを正確に 150 mg 秤量して細切した.

(2) 解置実験用 ^{131}I 標識 gastrin: Hunter-Greenwood 法¹¹⁾ により SHG を ^{131}I -Na で標識し, Sephadex G-10 カラム (albumin 加) で純化した後 phosphate buffer (pH 7.5) で稀釈して 40×10^4 cpm/ml (SHG 濃度 120 ng/ml) に調整した. 各組織との incubation medium にはその 1.5 ml を用いた.

(3) 各組織による ^{131}I 標識 gastrin の分解: 各組織試料 150 mg について ^{131}I 標識 SHG 緩衝液 1.5 ml ずつを加えて 37°C で温浴した. 温浴前 (0 分), および温浴後 60 分目に medium $8 \mu\text{l}$ ずつを取り, キーゼルゲル硝子板 (silica-gel, Merck 社) 薄層クロマトグラムの分析に供した. silica-gel (TLC) 分析法はさきに insulin 分解実験で報告した方法¹³⁾ を踏襲したが, 試料は毛細管ピペットで $8 \mu\text{l}$ をプレートに apply し, ブタノール:酢酸:蒸留水 (4:1:5) 展開液中で上行法により 15 cm 展開を行い, 乾燥後 chromatoscanner (日本無線 TRM-IB 型) を用いて scale 感度, 1,100 V, 10 K, 10 sec, 25 mm/25 sec の条件下でプレート上の放射活性を分画測定した.

2. ^{125}I 標識 gastrin の臓器組織内分布実験

体重 150 g 前後の Wistar 系ラット 3 匹を用いた. SHG の ^{125}I -Na による標識は RIA についてと同じ方法で行い, sephadex G-10 カラムで純化して比放射能約 $300 \mu\text{Ci}/\mu\text{g}$

の ^{125}I 標識 SHG を得た。これを phosphate buffer (pH 7.5) で希釈して 200×10^4 cpm/ml (SHG 濃度 350 ng/ml) に調整した。ラット体重 150 g あたり 100×10^4 cpm の ^{125}I 標識 SHG 緩衝液 0.5 ml を頸静脈から静注し、15 分後に殺して肝、脾、腎、筋(横隔膜)、および腺胃を摘出してそれぞれの湿重量を正確に測定した。これら各組織 500 mg を細挫して生理的食塩水 1 ml を入れた試験管に入れ、その放射能を well type scintillation counter で測定して ^{125}I 標識 gastrin の各臓器組織内分布を調べた。

3. 組織による gastrin 分解能

実験 1 で得た各組織による gastrin 分解率と実験 2 で得た各組織内 gastrin の放射能分布を乗じて gastrin の分解能比を求めた。

4. 馬杉腎炎ラットの実験

馬杉腎炎催起にあたっては藤本¹⁴⁾の記載を参考としてラット・家兎による馬杉腎炎を作製した。すなわち未処置 Wistar 系ラットにヘパリン加生理的食塩水を心臓から灌流して血液を駆逐した腎を剔出し、生理的食塩水を加えて homogenize し、30% suspension とした後 4°C で約 24 時間攪拌し、10,000 G、30 分間遠沈してその上清を家兎免疫用抗原に用いた。この抗原と等量の complete Freund's adjuvant を混合して food-pad 法で家兎に免疫し、2 週間後から毎週 1 回、約 2 カ月間にわたり 7~8 回腎筋内注射による追加免疫を行い、抗体価の上昇を確めて最終免疫

から 10~14 日目に全採血し、抗ラット腎-家兎血清を得た。正常ラットにこの抗血清 1 ml を 2 日間静注するとその翌日から尿蛋白は強陽性となる。かくして尿蛋白が強陽性に持続した 14 日目のラット 16 匹を実験に供した。

(1) 障害腎組織による ^{131}I 標識 gastrin の分解実験：実験 1 と同じ方法で馬杉腎炎ラットの腎を摘出し、その皮質部分 150 mg を秤量して細切した。 ^{131}I 標識 gastrin は phosphate buffer (pH 7.5) で 40×10^4 cpm/ml (SHG 濃度 120 ng/ml) に希釈調整し、その 1.5 ml を組織との incubation medium とした。 ^{131}I 標識 gastrin 緩衝液 1.5 ml に腎皮質 150 mg を加え、37°C で温浴する。温浴前 (0 分)、温浴後 15 分および 60 分目 medium を 8 μl ずつをとって silica-gel plate に添加し、chromatoscanner を用いて gastrin の分析を行った。対照のラット腎皮質についても同様の操作による gastrin の分解実験を行った。

(2) 馬杉腎炎催起前後の血清および尿中 gastrin 値：体重 150 g 前後の Wistar 系ラットを用いた。24 時間絶食後採血して血清 gastrin を測定する。また尿を採取して尿蛋白が陰性であることを確めた後、10 匹のラットには抗ラット腎-家兎血清 1 ml を 2 日間静注し、他の 10 匹には生理的食塩水 1 ml を 2 日間静注して対照とした。静注後 14 日目に再び空腹採血して血清 gastrin を測定し、膀胱穿刺により採尿し、尿蛋白および尿中 gastrin を測定した。

(3) ^{125}I 標識 gastrin の血中 clearance：馬杉腎炎ラッ

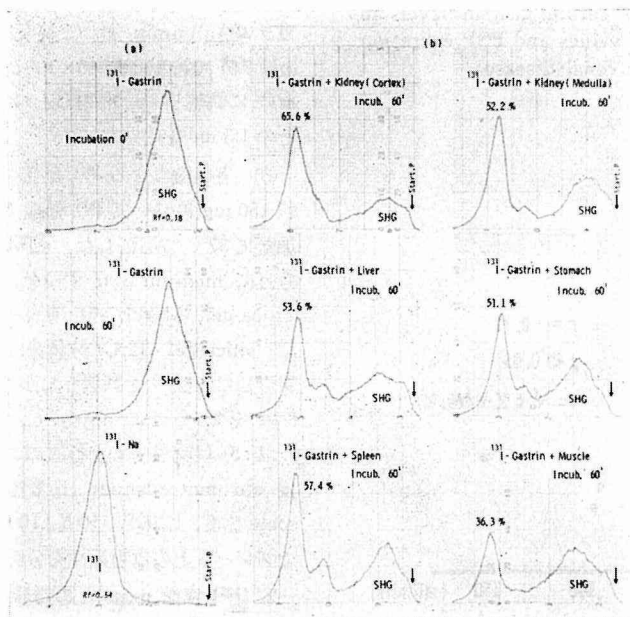


Fig. 6 Chromatoscannograms of ^{131}I -gastrin.

- (a) Scannograms of ^{131}I -gastrin before incubation (control)
 (b) Scannograms of ^{131}I -gastrin after incubation with various rat tissues

ト 6 匹および対照として 150 g 前後の未処置の Wistar 系ラット 6 匹を用いた。SHG を RIA と同じ方法で ^{125}I -Na で標識し、phosphate buffer (pH 7.5) で稀釈して 100×10^4 cpm/ml (SHG 濃度 175 ng/ml) に調整した。ラットの体重 200 g につき ^{125}I 標識 gastrin 緩衝液 1 ml を頸静脈に静注し、静注後 30 秒、5 分および 15 分後に対側の頸

静脈からおのおの 1 ml ずつ採血してその放射能を測定した。

B. 実験成績

1. 正常ラット各組織における gastrin 分解

Fig. 6(a) は ^{131}I 標識 gastrin の silica-gel 薄層クロマトグラム展開像を scannogram として表わしたもので

Table 3 Distribution of ^{125}I -gastrin in rat tissues

		Kidney	Liver	Spleen	Stomach	Muscle
Rat No. 1	wet weight of tissue (g)	1.5	5.3	1.1	1.0	—
150 g b.w.	cpm/500 mg of tissue	29,034	3,950	2,156	3,600	1,112
100×10^4 cpm	cpm/g of tissue	58,068	7,900	4,312	7,200	2,224
	cpm/total tissue	87,102	41,870	4,743	7,200	—
Rat No. 2	wet weight of tissue (g)	1.3	4.45	0.35	0.9	—
150 g b.w.	cpm/500 mg of tissue	44,714	3,824	—	5,516	1,263
100×10^4 cpm	cpm/g of tissue	89,428	7,648	5,872	11,032	2,526
	cpm/total tissue	116,256	34,034	2,055	9,928	—
Rat No. 3	wet weight of tissue (g)	1.5	5.0	0.35	0.8	—
150 g b.w.	cpm/500 mg of tissue	38,212	3,495	—	3,824	1,296
100×10^4 cpm	cpm/g of tissue	76,424	6,990	5,143	7,648	2,592
	cpm/total tissue	114,636	34,950	1,800	6,118	—
mean \pm S.D.	cpm/g of tissue	74,640 $\pm 12,840$	7,513 ± 383	5,109 ± 630	8,627 $\pm 2,060$	2,447 ± 130
	cpm/total tissue	105,998 $\pm 13,300$	36,951 $\pm 3,497$	2,866 $\pm 1,320$	7,749 ± 580	

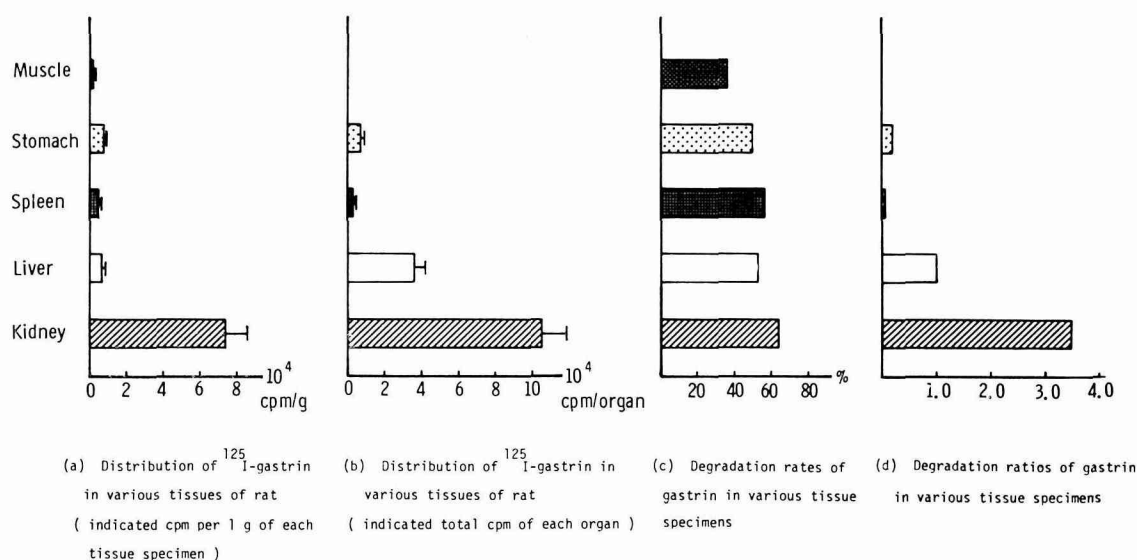


Fig. 7 Distribution and degradation of gastrin in various tissues of rat.

ある。

^{131}I 標識 gastrin は原点よりわずかに移動した部分に ($R_f=0.18$) 単一の放射活性を示す。gastrin peak よりも原点側にみられる小さい peak は、 ^{131}I 標識 gastrin を純化するさいに混入する albumin に ^{131}I が吸着した放射活性で gastrin とは無関係である。 ^{131}I 標識 gastrin はそれ

のみを 37°C で 60 分間温浴しても変化はみられない。比較のため ^{131}I -Na 展開像を掲げたが、 ^{131}I -Na は $R_f=0.54$ を示し、原点からかなり移動した部分に放射活性がみられ、 ^{131}I 標識 gastrin とは明らかに区別することができる。

Fig. 6(b) は ^{131}I 標識 gastrin と正常ラットの各組織とを温浴した試料の scannogram である。 $R_f=0.18$ にみら

Table 4 Comparison of gastrin degradation ratios in various rat tissues

	Kidney	Liver	Spleen	Stomach	Muscle
Tissue Distribution (cpm/organ) (A)	105,998 \pm 13,300	36,951 \pm 3,497	2,866 \pm 1,320	7,749 \pm 580	
Degradation Rate (%) (B)	65.6	53.6	57.4	51.1	36.3
Degradation Ratio (cpm) (C) = (A) \times $\frac{(B)}{100}$	69,535 3.51	19,806 1	1,645 0.083	3,960 0.20	

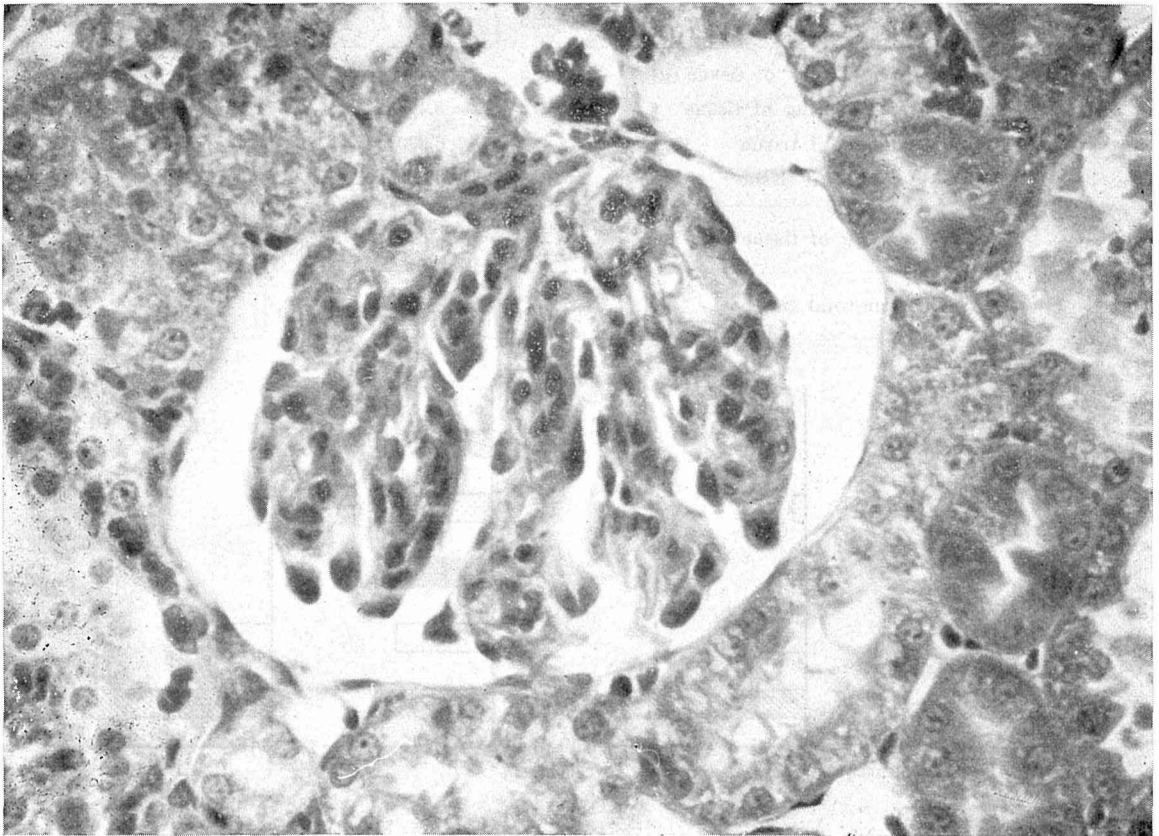


Fig. 8 Histological Finding of Masugi-nephritis Kidney of Rat (H. E. Staining. $\times 250$). Lobular change of glomerulus and thickening of basement membrane accompanying with proliferation of mesangium cells are seen. The histological findings show a figure of membrano-proliferative glomerulonephritis.

れる SHG の放射活性は、温浴 60 分後にはいずれの組織と共に温浴した場合にも減少し、これに代って Rf の大きい新しい peak が出現する。さきにわれわれは KKAY 系糖尿マウス腎を用いてこの新しい peak が経時的に増加することを報告¹⁵⁾したが、この新しい peak が gastrin の分解物であることは教室の今前田¹⁶⁾の insulin 分解実験で確められたことに一致する。

この gastrin 分解物の占める面積を測定して各組織による gastrin 分解率を表わすと、腎皮質による分解は 65.6% で最も高く、次いで脾が 57.4%、肝 53.6%、腎髄質 52.2%、腺胃 51.1%、筋(横隔膜) 36.3% の順であった。

2. ¹²⁵I 標識 gastrin の組織内分布

Table 3 はラット体重 150 g につき 100×10⁴ cpm 相当の ¹²⁵I 標識 SHG を静注し、15 分後の各組織 500 mg 当りの放射活性を測定した値と、これを組織 1 g 当りに換算した放射活性、および組織重量を乗じた全組織内分布放射活性の値を表示したものである。

Fig. 7(a) と (b) はそれぞれ組織 1 g 当りの放射活性分布、および全組織内放射活性分布を各組織別に比較図示したものである。

ラットの肝組織の湿重量はほぼ 5 g で、腎はその 1/3～1/4、脾および腺胃の重量はそれよりも少い。筋は全身の筋重量を正確に測定することが困難ゆえこの場合の比較からは除外した。Table 3 および Fig. 7(a) に示すごとくこれらの組織 500 mg 当りの放射活性を比較すると、腎は圧倒的に高値を示し、肝の 8～10 倍であり、脾および腺胃は

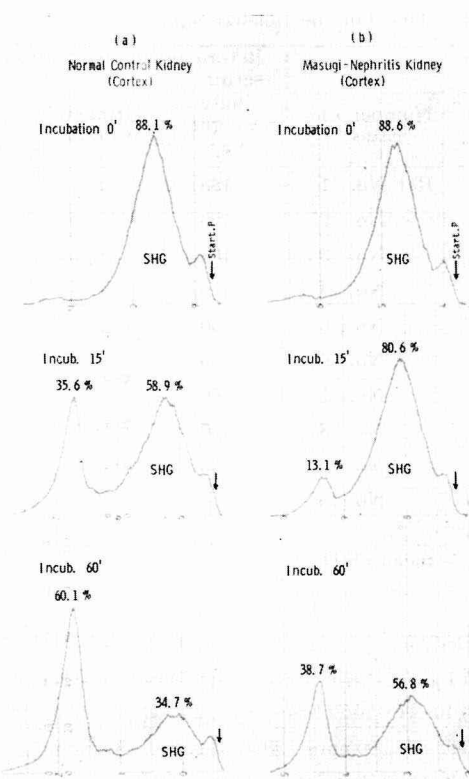


Fig. 9 Chromatoscannograms of ¹³¹I-gastrin after incubation with control and Masugi-nephritis rat kidney.

Table 5 Gastrin levels in serum and urine in control and Masugi-nephritis rats

(a) On the control

Number of cases	Before saline injection			Two weeks after saline injection			
	Body weight (g)	Urinary protein	Serum gastrin (pg/ml)	Body weight (g)	Urinary protein	Serum gastrin (pg/ml)	Urinary gastrin (pg/ml)
Rat No. 1	170	±	390	240	±	360	
No. 2	150	—	99	210	—	78	50
No. 3	150	±	51	200	+	80	150
No. 4	130	—	80	190	+	69	
No. 5	140	±	86	210	±	265	56
No. 6	140	—	68	190	—	128	53
No. 7	120	±	76	190	—	76	
No. 8	150	—	59	200	—	89	
No. 9	100	±	68	150	—	112	
No. 10	100	—	65	170	—	99	82
mean ± S.D.			104.2 ± 101.4			135.6 ± 97.5	78.2 ± 42.1

(b) On the Masugi-nephritis

Number of cases	Before injection of anti-kidney serum			Two weeks after injection of anti-kidney serum			
	Body weight (g)	Urinary protein	Serum gastrin (pg/ml)	Body weight (g)	Urinary protein	Serum gastrin (pg/ml)	Urinary gastrin (pg/ml)
Rat No. 1	185	±	76	230	≡	520	81
No. 2	160	—	73	200	≡	960	300
No. 3	165	±	75	250	≡	510	154
No. 4	170	—	70	210	≡	320	410
No. 5	160	±	50	200	≡	145	252
No. 6	195	—	84	230	≡	83	—
No. 7	160	±	105	190	≡	160	340
No. 8	130	—	64	160	≡	180	238
No. 9	165	±	70	250	≡	175	660
No. 10	140	±	62	110	≡	107	340
mean ± S.D.			72.9 ± 14.6			316.0 ± 275.7	308.3 ± 165.7

肝と同程度、もしくはそれよりも低値を示す。したがって組織 1 g 当りに換算すると、腎は $74,640 \pm 12,840$ cpm で肝の約 10 倍の放射活性を示し、全組織内分布放射活性では $105,998 \pm 13,300$ cpm と肝の $36,951 \pm 3,497$ cpm に比較して約 3 倍の高値を示す。なお脾および腺胃はそれぞれ肝の約 1/10 および 1/5 であった。したがって ^{125}I 標識 gastrin は腎に圧倒的に高く分布すると言える。

3. 組織における gastrin 分解能

実験 1 で得られた各組織による gastrin 分解率 (B) と、実験 2 で得られた ^{125}I 標識 gastrin の全組織内放射活性分布 (A) の積 (C) から、各組織による gastrin 分解能比を求めると、Table 4 に示す様に gastrin 分解能は肝を 1 とすると腎は 3.51、脾は 0.083、腺胃は 0.20 で、腎が gastrin 分解の主要な場であることが明らかにされる。Fig 7(c) は各組織の分解率を、同 (d) は分解能比を図示したものである。

4. 馬杉腎炎ラット腎による ^{131}I 標識 gastrin の分解

Fig. 8 は抗ラット腎-家兎血清を静注して作製した馬杉腎炎ラット腎の H. E. 染色による組織像である。図に附した説明のごとく高度の腎障害を認める。

Fig. 9 は ^{131}I 標識 gastrin と馬杉腎炎ラット腎皮質とを温浴した試料の scannogram である。その (a) は対照腎について、その (b) は障害腎についての温浴成績である。温浴前両者の scannogram はほとんど単一の gastrin peak を示して差を認めない。温浴後 15 分目試料の分解物の占める放射活性は、対照腎では 35.6%、馬杉腎炎ラットでは 13.1% である。さらに温浴 60 分後の試料では、対照

腎では 60.1% の分解物を示すのに比べて障害腎では 38.7% と著しく分解の遅延を認める。

5. 馬杉腎炎ラットの血清および尿 gastrin 値

Table 5(a) は生食水静注前後における対照ラットの尿

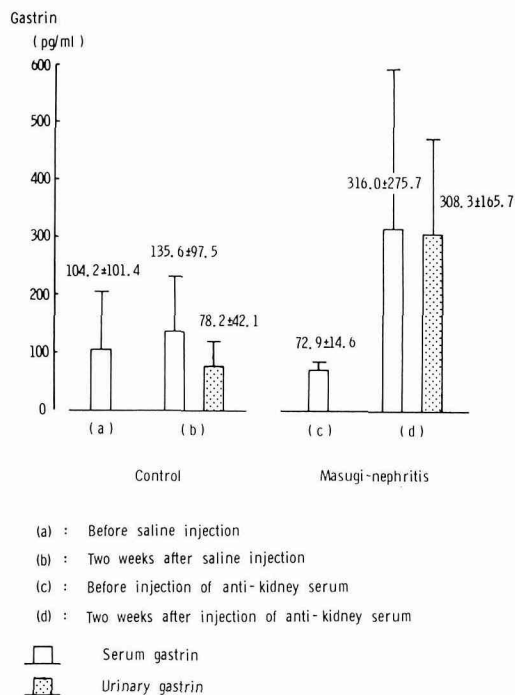


Fig. 10 Comparison of gastrin levels in serum and urine between control and Masugi-nephritis rats.

Table 6 Clearance rates of ^{125}I -gastrin in control and Masugi-nephritis rats

Groups	Cases	Body weight (g)	30 sec		5 min		15 min	
			cpm	%	cpm	%	cpm	%
Control	Rat No. 1	150	15,212	100	8,172	53.7	5,830	38.3
	No. 2	150	18,290	100	8,254	45.1	5,170	28.3
	No. 3	150	19,138	100	8,420	44.0	5,340	27.9
	No. 4	160	17,978	100	8,450	47.0	5,074	28.2
	No. 5	160	16,748	100	7,620	45.5	4,424	26.4
	No. 6	135	22,256	100	9,374	42.1	6,022	27.1
	mean \pm S.D.			100 \pm 0		46.2 \pm 4.0		29.4 \pm 4.4
Masugi-nephritis	Rat No. 1	240	21,015	100	17,403	82.8	8,566	40.8
	No. 2	300	23,096	100	12,315	53.3	8,141	35.2
	No. 3	250	19,798	100	9,662	48.8	6,998	35.3
	No. 4	250	20,709	100	10,990	53.1	7,591	36.7
	No. 5	270	23,928	100	13,042	54.5	9,100	38.0
	No. 6	270	22,766	100	15,963	70.1	10,744	47.2
	mean \pm S.D.			100 \pm 0		60.4 \pm 13.2		38.9 \pm 4.6

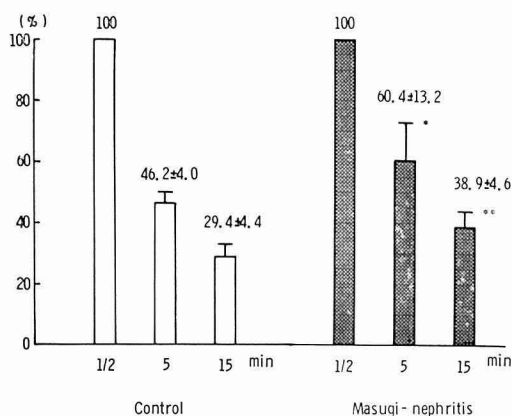


Fig. 11 Comparison of clearance rates of ^{125}I -gastrin between control and Masugi-nephritis rats.

* $p < 0.05$

** $p < 0.001$

蛋白定性試験と血清および尿中 gastrin を測定した結果であり、その(b)には抗ラット腎-家兎血清静注前後における結果を表示した。

すなわち対照ラット群は生食水静注によりむろん尿蛋白を認めない。この血清 gastrin 値は生食水静注前平均 104.2 ± 101.4 pg/ml, 静注 14 日後の平均 135.6 ± 97.5 pg/

ml で、わずかな上昇を示すが有意差はない。これに対し馬杉腎炎ラット群は、抗ラット腎-家兎血清静注後は全例が尿蛋白強陽性となり、血清 gastrin 値は静注前平均 72.9 ± 14.6 pg/ml に対して腎炎催起後は 316.0 ± 275.7 pg/ml と上昇し、対照群に比較して有意の上昇を認めた ($p < 0.02$)。尿中 gastrin の測定は、対照群および馬杉腎炎群とも生食水あるいは抗血清静注後 2 週間目の膀胱穿刺によって得た尿について測定したものであるが、対照群では 78.2 ± 42.1 pg/ml, 馬杉腎炎ラット群は 308.3 ± 165.7 pg/ml と血清同様に尿 gastrin 値にも上昇を認めた。Fig. 10 は上述の結果を図上で比較したものである。

6. 馬杉腎炎ラットにおける gastrin の血中 clearance

Table 6 はラット体重 200 g 当り 100×10^4 cpm 前後の ^{125}I 標識 gastrin を静注し、30 秒後に採取した血液 1 ml の放射活性を 100 として 5 分後および 15 分後の血液 1 ml の放射活性の減少率を表示したものであり、Fig. 11 はこれを図示したものである。

対照では 5 分目および 15 分目の放射活性は 30 秒目の $46.2 \pm 4.0\%$ および $29.4 \pm 4.4\%$ であるが、馬杉腎炎群ではそれぞれ $60.4 \pm 13.2\%$ および $38.9 \pm 4.6\%$ と、明らかに腎炎ラットでは血中 gastrin の clearance が遅延している。Fig. 11 にはこれらを図示したが、馬杉腎炎ラット群の 5 分目および 15 分目それぞれの放射活性の低下率が対照群

に比較して有意差 (それぞれ $p < 0.05$, および $p < 0.001$) を示した。

臨床ならびに動物実験の総括と考案

高 gastrin 血症を示す疾患には脾ラ氏島腺腫からの過剰産生による Zollinger-Ellison 症候群, 胃酸分泌低下との関係によるものと考えられている悪性貧血, 萎縮性胃炎, 胃癌などがあり, さらに今回とりあげた腎疾患, 糖尿病および橋本病などをあげることができる。

gastrin は幽門腺領域に存在する G 細胞¹⁷⁾ から分泌され, 壁細胞に作用して胃酸分泌を促す¹⁸⁾ が, 胃液酸度が亢進すると幽門腺 G 細胞からの gastrin 分泌は低下する¹⁹⁾。高 gastrin 血症をこうした生理的産生機序の上からみると, その産生亢進か分解低下のいずれかによることが考えられるが, 胃内酸度との関係, つまり feedback mechanism の異常例としては悪性貧血をあげることが出来るが, 今回測定した 7 例の血中 gastrin は $300 \sim 5,000 \text{ pg/ml}$ と全例が異常高値を示した。この様な著明な高 gastrin 血症についてはむしろその無酸症が主因であるとしてもそのみによって完全な説明が出来るとは限らない。その場合には本症患者の幽門腺 G 細胞の過形成や壁細胞抗体を主とする自己抗体との関連などが推測されている。関連して橋本病では抗甲状腺抗体と同時に壁細胞抗体を有する頻度の高いことが知ら²⁰⁾ れているから今回は橋本病 10 例について血中 gastrin 値を測定した。その結果, 半数が 200 pg/ml 以上の高値を示したが, 本研究では壁細胞抗体および胃酸分泌能を平均しては調査していないので結論的な解明をみるにはいたらなかったが, しかし悪性貧血, 萎縮性胃炎の場合においても同様に壁細胞レベルの自己免疫機序を考えるべきかもしれない。

gastrin の産生と分泌についての研究に比較すると内因性 gastrin の代謝については比較的研究が少い。Gillespie and Grossman⁷⁾, McGuigan⁸⁾ は, 肝では gastrin が分解されないとし, Dencker²¹⁾ も食餌摂取後に門脈血と末梢静脈血とを同時に採血して gastrin 値をみてその間に差がないことや, またゲル濾過による gastrin component の分析でも両者に差がないことから, 肝の gastrin 代謝の関与を否定している。今回の臨床実験でも, 肝硬変を始めとする肝障害群においては血中 gastrin の上昇は認められなかった。

ところで糖尿病においては, さきに教室の藤本²²⁾ が報告したごとく diabetic gastropathy と称すべき胃の萎縮性変化を合併することがしばしば認められ, それに対応して胃酸分泌能の低下を認める。われわれは糖尿病群においても血中 gastrin の上昇を認めたが, その上昇機序として

血清 gastrin 値と胃酸分泌 (MAO) との関係进行分析したところ, 両者は明らかに負の相関を示した。つまり低酸群は明らかに正酸群よりも高い血清 gastrin 値を示した。しかし正酸群の中にも血清 gastrin 値の高値を示すものがみられるから, 低酸因子のみで gastrin の上昇を説明することは出来ないで, すでに高 gastrin 血症との間に関連性が推測されている腎障害の有無を検討すると, 腎障害を有する症例では正酸の場合にも高 gastrin 血症を示した。さらに胃分泌上の低酸と腎障害を合併する例ではより顕著な gastrin 上昇がみられた。この知見は腎機能障害が糖尿病における高 gastrin 血症の第 2 の因子であることを示唆するものである。むしろ低酸, または腎障害を有していても血中 gastrin の上昇を示さない例もみられるが, gastrin 値が 200 pg/ml 以上を示す例ではすべてが低酸症か腎障害を伴い, もしくはその両者を伴っていた。つまり糖尿病で血中 gastrin の上昇する機序は, 低酸症と腎障害の 2 因子によって説明することが出来る。

次に慢性腎疾患群では糖尿病と同程度の血清 gastrin 値の上昇を示したが, 腎炎群とネフローゼ症候群との間には血清 gastrin の上では差がなく, 腎機能障害の高度な症例ほど gastrin 値は高かった。この場合胃酸分泌能の関与をみるために, 一部について血清 gastrin 値と胃酸分泌との関係を検討したが, 明らかな関連性はみられなかった。

Korman²³⁾ も慢性腎不全の場合には高 gastrin 血症を伴う例が多く, 血清 creatinine 値が 3.0 mg/100ml 以上と高度の腎障害を示す例には著明な血清 gastrin 上昇がみられると報告している。同時に, 胃酸分泌 (BAO) と血清 gastrin 値との間の相関関係を認めず, 尿毒症では人工透析後に gastrin 値の低下をみることを述べ, 腎移植後には血中 gastrin 値が正常域へと低下した例を報告している。いずれにしても腎疾患における血清 gastrin 値の上昇機序については, 腎そのものの機能異常が密接に関係することが容易に推測されるが, 機序そのものについてはこれまで明らかにされなかった。gastrin 代謝に腎が関与することについては, Clendinnen²⁴⁾ は腎摘出犬を用いた実験で gastrin の turnover rate が著明に延長することを報告し, Davidson²⁵⁾ はイヌの腎動・静脈血中の gastrin 値の比から gastrin 代謝の場としては腎の関与が推測されるとしているのみである。

本研究においては, 腎における gastrin の分解能を直接的に調べて腎機能障害時の高 gastrin 血症の出現機序を追究した。

すなわち ^{125}I 標識 gastrin を用いて臓器組織中の gastrin 分布を調べると, 他の組織に比べて腎に圧倒的に高く分布することを認めたが, これは Jaffe and Newton⁹⁾ の報

告に一致する。次に腎をはじめ肝・脾・腺胃・筋(横隔膜)などの臓器組織が gastrin を分解するか否かをみるべく、 ^{131}I 標識 gastrin について silica-gel 薄層クロマト展開を施して検討した。組織によるその分解能を比較するとこれらの組織はすべてが gastrin を分解する能力を示したが腎皮質による分解率は最も高かった。また gastrin の臓器組織中への分布比と組織の gastrin 分解率からそれらの組織による gastrin 分解能を算出すると腎での分解が最も高く、肝の 3.5 倍、脾・腺胃などの 15~40 倍を示した。したがって腎は gastrin 分解の場として最も大きい役割を演ずることを確認し得た。この点肝は生理的な代謝の場としては一般に最も重要な臓器であるが gastrin 代謝に関する限りは腎よりもその意義が少いと言えよう。

これらの点を裏づけるべくさらにラットに馬杉腎炎を催起して障害腎による *in vitro* の gastrin 分解を調べ、これを正常腎のそれと比較すると、障害腎による分解率は明らかな低下を示した。また馬杉腎炎ラット群では血中 gastrin 値が対照群よりも高く、かつ尿中 gastrin 排泄量も高値を示した。さらに ^{125}I 標識 gastrin を用いて、対照ラット群と腎炎ラット群との間の血中 clearance をみたが、後者の方が明らかに遅延を示した。

これらの知見からすれば、腎機能障害にさいして血中 gastrin 値が上昇する機序には gastrin の分解に主役を演ずる腎での分解能の低下と、そのために生ずる turnover rate の遅延が主たる因子であると考えられる。

結 論

種々の疾患における血中 gastrin の測定を行い、胃酸分泌障害を基盤とする消化器疾患、悪性貧血、橋本病、糖尿病、ならびに慢性腎疾患などで gastrin 値の上昇を認めた。このうち gastrin 上昇機序の解明されていない糖尿病および慢性腎障害について、臨床的ならびに動物実験的にその上昇機序の検討を行い次のごとき結論を得た。

1. 糖尿病患者における血中 gastrin の上昇には低酸ないし無酸症の合併と糖尿病性腎症の合併の2因子が関与する。
2. 腎疾患時の血中 gastrin 値の上昇には、腎機能障害の程度が密接な関連を示す。
3. 動物実験により gastrin の分解に関する諸臓器の役割を検討して、その分解能は腎が最も高いことを明らかにした。さらに gastrin の臓器内分布は腎へ最も多く集積するから、これらの点を合わせて考えると gastrin の分解の場としては腎が最も大きい役割を演ずるものと考えられる。
4. ラットに馬杉腎炎を催起してその障害腎の gastrin

分解能をみると明らかに対照腎のそれよりも低下する。また ^{125}I 標識 gastrin の血中 clearance においても腎障害ラットでは健常ラットに比較して有意の遅延を示した。

以上より腎は血中 gastrin 代謝の主要な場であり、その障害によって高 gastrin 血症がもたらされることを明らかにした。

稿を終えるにあたり、ラット腎組織の病理組織学的所見に教示を得た藤沢泰憲博士に深謝する。

本研究は文部省科学研究費(和田)の補助によって行われた。

昭和 51. 10. 13 受理

文 献

- 1) Yalow, R. S. and Berson, S. A.: Radioimmunoassay of gastrin. *Gastroenterol.* **58**, 1-14, 1970.
- 2) McGuigan, J. E.: Immunochemical studies with synthetic human gastrin. *Gastroenterol.* **54**, 1005-1011, 1968.
- 3) McGuigan, J. E. and Trudeau, W. L.: Immunochemical measurement of elevated levels of gastrin in the serum of patients with pancreatic tumors of the Zollinger-Ellison variety. *New Engl. J. Med.* **278**, 1308-1313, 1968.
- 4) McGuigan, J. E. and Trudeau, W. L.: Serum gastrin concentrations in pernicious anemia. *New Engl. J. Med.* **282**, 358-361, 1970.
- 5) 和田武雄: ガストリンと胃液分泌, シンポジウム「消化液分泌の基礎と臨床」, 第 18 回日本医学会総会誌 773-777 (東京, 1971).
- 6) 矢花 剛, 阿部 弘, 谷内 昭: Gastrin radioimmunoassay に関する基礎的検討と血清, 尿および胃液内 gastrin に関する臨床的研究. *日消会誌* **69**, 244-263, 1972.
- 7) Gillespie, I. E. and Grossman, M. I.: Gastric secretion of acid in response to portal and systemic venous injection of gastrin. *Gastroenterol.* **43**, 189-192, 1962.
- 8) McGuigan, J. E., Jaffe, B. M. and Newton, W. T.: Immunochemical measurement of endogenous gastrin release. *Gastroenterol.* **59**, 499-504, 1970.
- 9) Jaffe, B. M. and Newton, W. T.: The fate of intravenously administered radio-labeled gastrin. *Surgery* **69**, 34-40, 1971.
- 10) McGuigan, J. E.: Antibodies to the carboxyl-terminal tetrapeptide of gastrin. *Gastroenterol.* **53**, 697-705, 1967.
- 11) Hunter, W. M. and Greenwood, F. C.: Preparation of iodine-131 labeled human growth hormone

- of high specific activity. *Nature* **194**, 495-496, 1962.
- 12) 第12回胃液測定法検討委員会報告: 日消会誌 **70**, 1016, 1973.
- 13) 大原弘通, 鬼原 彰, 野口英機, 今前田昭勝, 和田武雄: Insulin-like activity (ILA) に関する研究. 1. IRI と ILA 測定値の相異に対する insulin 分解酵素の関与. *糖尿病* **15**, 232-239, 1972.
- 14) Fujimoto, T.: Histopathologic study of Masugi nephritis. *Acta. Path. Japonica* **4**, 1-9, 1954.
- 15) 大原弘通, 和賀 豊, 和田武雄: 糖尿病における血中 gastrin の上昇機序. *糖尿病* **17**, 355-362, 1974.
- 16) 今前田昭勝, 細川英明: 組織におけるインスリン作用に対するインスリン分解物の効果に関する研究. 札幌医誌 (46 巻1号, 1977, 掲載予定).
- 17) McGuigan, J. E.: Gastric mucosal intracellular localization of gastrin by immunofluorescence. *Gastroenterol.* **55**, 315-327, 1968.
- 18) Grossman, M. I.: Physiological role of gastrin. *Fed. Proc.* **27**, 1312-1313, 1968.
- 19) Woodward, E. R., Lyon, E. S., Landor, J. and Dragstedt, L. R.: The physiology of the gastric antrum. *Experimental studies on isolated antrum pouches in dogs.* *Gastroenterol.* **27**, 766-785, 1954.
- 20) Doniach, D., Roitt, I. M. and Taylor, K. B.: Autoimmunity in pernicious anemia and thyroiditis. A family study. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **124**, 605-625, 1965.
- 21) Dencker, H., Hakanson, R., Liedberg, G., Norrby, C., Oscarson, J., Rehferd, J. F. and Stadil, F.: Gastrin in portal and peripheral venous blood after feeding in man. *Gut* **14**, 856-860, 1973.
- 22) 藤本忠和: 糖尿病の胃液分泌に関する研究. 札幌医誌 **27**, 65-80, 1965.
- 23) Korman, M. G., Laver, M. C. and Hansky, J.: Hypergastrinemia in chronic renal failure. *Brit. Med. J.* **1**, 209-210, 1972.
- 24) Clendinnen, B. G., Reeder, D. D., Brandt, E. N. and Thompson, J. C.: Effect of nephrectomy on the rate and pattern of the disappearance of exogenous gastrin in dogs. *Gut* **14**, 462-467, 1973.
- 25) Davidson, W. D., Springberg, P. D. and Falkenburg, N. R.: Renal extraction and excretion of endogenous gastrin in the dog. *Gastroenterol.* **64**, 955-961, 1973.